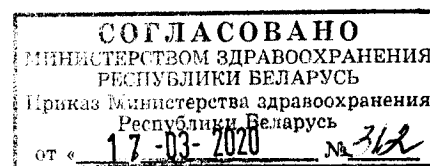


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства Метронидазол, раствор для инфузий 5 мг/мл в полиэтиленовых бутылках «Bottlepack»

Название лекарственного средства. Метронидазол.

Международное непатентованное наименование. Metronidazole.

Общая характеристика. Лекарственное средство представляет собой прозрачный бесцветный или с зеленовато-желтым оттенком раствор. Выпускается стерильным, апиrogenным.

Состав лекарственного средства:

Действующее вещество:

Метронидазола 500 мг

Вспомогательные вещества:

Натрия дигидрофосфата дигидрата 75 мг

Натрия цитрата 49 мг

Натрия хлорида 740 мг

Воды для инъекций до 100 мл

Теоретическая осмоляльность 284 мОсмоль/кг.

pH от 4,5 до 5,5.

100 мл лекарственного средства содержит 305,21 мг натрия.

Лекарственная форма. Раствор для инфузий 5 мг/мл.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Производные имидазола.
Код АТС. J01XD01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Метронидазол является эффективным антипротозойным и антибактериальным средством широкого спектра действия. Лекарственное средство проявляет высокую активность в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia intestinalis*, а также в отношении облигатных анаэробов (споро- и неспорообразующих) – *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., чувствительных штаммов *Eubacterium*. К метронидазолу не чувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергически с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов. Механизм действия метронидазола заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Связь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

Эффективность метронидазола существенно зависит от коэффициента максимальной концентрации в сыворотке (*С_{max}*) и минимальной ингибирующей концентрации (*МИК*) возбудителя.

Распространенность приобретенной резистентности может варьировать географически и со временем для отдельных видов, поэтому желательно пользоваться местной информацией, особенно когда предстоит лечение тяжелых инфекций. Указанная информация о чувствительных и устойчивых микроорганизмах дает только приблизительное руководство о вероятности того, будут ли микроорганизмы восприимчивы к метронидазолу или нет.

Метронидазол и другие производные нитроимидазола (тинидазол, орнидазол, ниморазол) обладают полной перекрестной резистентностью.

Фармакокинетика

После внутривенного введения 500 мг метронидазола средняя максимальная концентрация составляет 18 мкг/мл в конце 20-ти минутной инфузии. Повторение инфузии каждые 8 часов дает идентичный средний пик. Введение лекарственного средства каждые 12 часов дает среднюю пиковую концентрацию 13 мкг/мл.

Лекарственное средство обладает высокой проникающей способностью, достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, спинномозговую жидкость, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко. Связывание с белками крови слабое и не

превышает 10-20 %. При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после внутривенного введения может значительно превышать концентрацию метронидазола в плазме крови.

Метронидазол метаболизируется в печени путем гидроксилирования, окисления и глюкуронизации. Основными метаболитами являются 1- (2-гидроксиэтил)-2-гидроксиметил-5-нитроимидазол («гидроксиметаболит») и 2-метил-5-нитроимидазол-1-уксусная кислота («кислый» метаболит) с антибактериальной активностью (от 10 до 30%).

Выводится метронидазол в основном с мочой (от 40 до 70 %, из которых около 20 % - в неизмененном виде), в результате чего моча окрашивается в коричневый или красноватый цвет. Небольшие количества (около 6-15 %) также выводятся с фекалиями. Период полувыведения метронидазола составляет 6-7 часов, 2-гидроксиметаболита – около 10 часов. Почечный клиренс составляет 10,2 мл/мин.

Период полувыведения метронидазола из плазмы не изменяется под влиянием почечной недостаточности, однако может увеличиваться для 2-гидрокси- (в 2 раза) и метаболита уксусной кислоты (в 5 раз). Поэтому, из-за наличия потенциала накопления метаболитов метронидазола у пациентов с почечной недостаточностью, рекомендуется мониторинг побочных эффектов, связанных с метронидазолом.

В случае гемодиализа метронидазол быстро выводится из организма и период полувыведения из плазмы снижается приблизительно до 2,5 часов. За сеанс гемодиализа продолжительностью от 4 до 8 часов удалялось от 40 до 65 % от введенной дозы метронидазола, в зависимости от типа используемой мембраны диализатора и продолжительности сеанса диализа. Если применение метронидазола не может быть отделено от сеанса диализа, следует рассмотреть добавление дозы метронидазола после гемодиализа.

При перитонеальном диализе выведение метронидазола или его метаболитов не изменяется. В течение сеанса перитонеального диализа продолжительностью 7,5 часов удаляется примерно 10 % от введенной дозы метронидазола. Нет необходимости в коррекции дозы метронидазола пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, перенесшим непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени ожидается уменьшение метаболизма метронидазола, приводящее к увеличению периода полувыведения из плазмы. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью клиренс может быть уменьшен приблизительно до 65 %, в результате чего возможно накопление метронидазола в организме. Снижение дозы метронидазола на 50 % рекомендуется у пациентов с тяжелой (Child-Pugh C) печеночной недостаточностью. У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью следует контролировать наличие побочных эффектов, связанных с метронидазолом.

Пациенты пожилого возраста

После однократного перорального приема метронидазола в дозе 500 мг или в/в введения у субъектов старше 70 лет с отсутствием выраженной почечной или печеночной дисфункции наблюдалось на 40-80 % выше среднего AUC гидроксиметронидазола (активный метаболит), без видимого увеличения среднего AUC метронидазола (исходное вещество), по сравнению с молодыми здоровыми контрольными лицами < 40 лет. У пожилых пациентов рекомендуется мониторинг побочных эффектов, связанных с метронидазолом.

Дети

В одном исследовании новорожденные дети продемонстрировали снижение способности выводить метронидазол. Период полувыведения, измеренный в течение первых трех дней жизни, был обратно пропорционален гестационному возрасту. У младенцев, гестационный возраст которых был между 28 и 40 неделями, соответствующие периоды полувыведения составляли от 10,9 до 22,5 часов.

Доклинические данные о безопасности применения

Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности

Опухоли, поражающие печень, легкие, ткань молочной железы и лимфатическую, ткань, были обнаружены в нескольких исследованиях метронидазола на крысах и мышах, но не на хомяках.

Опухоли легких наблюдались во всех шести зарегистрированных исследованиях на мышах, в том числе в одном исследовании, в котором животным вводили прерывистый режим (введение только в течение каждой четвертой недели). Злокачественные опухоли были увеличены у самцов мышей, получавших приблизительно 1500 мг/м² (аналогично максимальной рекомендуемой суточной дозе, основанной на сравнениях площади поверхности тела). Злокачественные лимфомы и новообразования легких также увеличивались при кормлении мышей лекарством в течение всей жизни. Опухоли молочных желез и печени были выше у самок крыс, которым вводили метронидазол перорально, по сравнению с параллельным контролем. Было проведено два исследования на онкогенность на протяжении жизни у хомяков, которые, как сообщается, были отрицательными.

Метронидазол продемонстрировал мутагенную активность в системах анализа в лабораторных условиях, включая тест Эймса. Исследования на млекопитающих в естественных условиях не смогли продемонстрировать потенциал генетического повреждения.

Метронидазол не оказывал каких-либо неблагоприятных воздействий на фертильность или тестикулярную функцию у самцов крыс в дозах до 400 мг/кг/сутки (примерно в 2 раза от максимальной рекомендуемой суточной дозы, основанной на сравнении площади поверхности тела) в течение 28 дней. Однако крысы, получавшие такую же дозу в течение 6 недель или дольше, были бесплодными и имели выраженную дегенерацию сперматогенного эпителия семенников, а также заметное снижение количества сперматид в яичках и количества эпидидимальных сперматозоидов. Фертильность восстановилась у большинства крыс после восьминедельного периода восстановления без лекарств.

Исследования фертильности были проведены на мышах-самцах в дозах, в шесть раз превышающих максимальную рекомендованную дозу для человека в пересчете на мг/м², и не выявили признаков нарушения фертильности. Тем не менее, метронидазол ассоциировался с обратимыми побочными эффектами на репродуктивную систему самцов (значительно уменьшал массу семенников и эпидидимисов, уменьшал жизнеспособность сперматозоидов и увеличивал частоту возникновения аномальных сперматозоидов).

Показания к применению

Раствор метронидазола 5 мг/мл для инфузий показан для лечения тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний, которые вызваны чувствительными к нему анаэробными микроорганизмами: инфекции органов брюшной полости (в т.ч. перитониты, абсцессы брюшной полости и печени); инфекции органов малого таза (в т.ч. эндометриты, абсцессы яичников и фаллопиевых труб, послеоперационные осложнения); инфекции нижних отделов дыхательных путей (в т.ч. пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого); инфекции кожи и подкожных тканей, костей и суставов; сепсис; эндокардит; инфекции ЦНС (в т.ч. менингит, абсцесс головного мозга).

Профилактика послеоперационных инфекций, вызванных чувствительными анаэробными микроорганизмами, во время желудочно-кишечных, проктологических или гинекологических операций, которые сопровождаются высоким риском возникновения этого типа инфекционных осложнений, в сочетании с антибиотиком, активным против аэробных микроорганизмов.

Протозойные инфекции: тяжелый кишечный и внекишечный амебиаз.

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Внутривенное введение метронидазола показано при тяжелом течении инфекций, а также при отсутствии возможности приема лекарственного средства внутрь.

Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами

Взрослые и дети старше 12 лет: 1-1,5 г в сутки, разделенные на 2 или 3 внутривенные инфузии.

Альтернативные схемы:

- для пациента с массой тела приблизительно 70 кг: метронидазол 1,5 г один раз в сутки в течение не менее 60 минут или 500 мг 3 раза в день в виде медленной внутривенной инфузии со скоростью не более 5 мл (соответствует 25 мг метронидазола) в минуту, что соответствует 22,5 мг метронидазола/кг массы тела/сутки;

- нагрузочная доза: 15 мг/кг внутривенно в течение не менее часа (около 1 г для пациента с массой 70 кг); поддерживающая доза: 7,5 мг/кг внутривенно в течение не менее часа каждые 6 часов (приблизительно 500 мг для взрослого с массой тела 70 кг). Первая поддерживающая доза должна вводиться через шесть часов после начала введения нагрузочной дозы.

Парентеральная терапия может быть изменена на пероральный прием метронидазола, когда этого требуют условия, на основе оценки тяжести течения заболевания и реакции пациента на лечение. Обычная пероральная доза для взрослых составляет 7,5 мг/кг каждые шесть часов (приблизительно 500 мг для взрослого 70 кг).

Максимальная суточная доза - не более 4 г.

Обычная продолжительность терапии составляет от 7 до 10 дней; однако инфекции костей и суставов, нижних дыхательных путей и эндокарда могут потребовать более длительного лечения.

Ограничение срока применения необходимо из-за риска повреждения половых клеток человека и наличия онкогенного потенциала, который наблюдался в экспериментальных исследованиях на животных.

Дети в возрасте > 8 недель до 12 лет

Обычная суточная доза составляет 20-30 мг/кг массы тела/сутки в виде разовой дозы или делится на 7,5 мг/кг массы тела каждые 8 часов. Суточная доза может быть увеличена до 40 мг/кг массы тела, в зависимости от тяжести инфекции.

Продолжительность лечения обычно составляет 7 дней.

Дети в возрасте до 8 недель

15 мг/кг массы тела в виде однократной дозы или разделенной на однократные дозы по 7,5 мг/кг массы тела каждые 12 часов.

У новорожденных с гестационным возрастом < 40 недель возможно накопление метронидазола в течение первой недели жизни, поэтому рекомендуется контролировать концентрацию метронидазола в сыворотке крови после первых дней терапии.

Амебиаз

Взрослые: 1,5 г в сутки (500 мг три раза в день в виде внутривенной инфузии).

Дети: 30-50 мг/кг/сутки, разделенные на 3 раза (но не более 2,4 г/сутки) 5-10 дней.

Профилактика послеоперационных инфекций в хирургии

Антибиотикопрофилактика должна быть кратковременной, обычно ограничена интраоперационным периодом, иногда в течение 24 часов, но не более 48 часов.

Взрослые и дети старше 12 лет: за 30-60 минут до начала операции внутривенно вводят разовую дозу 1-1,5 г.

Альтернативные схемы:

- 500 мг непосредственно перед, во время или после операции, затем 500 мг через 8 и 16 часов;

- 15 мг/кг вводится в течение 30-60 минут и завершается примерно за час до операции; с последующим введением 7,5 мг/кг в течение 30-60 минут через 6 и 12 часов после начальной дозы.

Дети до 12 лет: за 30-120 минут до начала операции внутривенно вводят разовую дозу 20-40 мг/кг.

Новорожденные с гестационным возрастом < 40 недель: 10 мг/кг массы тела в виде однократной дозы перед операцией.

Пациенты с нарушениями функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется, поскольку период полувыведения существенно не изменяется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек метронидазол и его метаболиты могут значительно накапливаться из-за снижения экскреции с мочой у этих пациентов. Мониторинг побочных эффектов, связанных с метронидазолом, рекомендуется при введении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или конечной стадией заболевания почек, которые не проходят гемодиализ.

Гемодиализ удаляет значительные количества метронидазола и его метаболитов из системной циркуляции. Клиренс метронидазола будет зависеть от типа диализной мембраны, продолжительности сеанса диализа и других факторов. Если применение метронидазола нельзя отделить от сеанса гемодиализа, следует добавить дозу метронидазола после сеанса гемодиализа в зависимости от клинической ситуации пациента.

У пациентов с почечной недостаточностью, подвергающихся прерывистому перитонеальному диализу или постоянному амбулаторному перитонеальному диализу, нет необходимости в регулярной коррекции дозы метронидазола. Однако может быть необходимо уменьшение дозы при обнаружении чрезмерных концентраций метаболитов.

Пациенты с нарушениями функции печени

В связи с увеличением периода элиминации метронидазола при тяжелой печеночной недостаточности рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом с регулярным контролем концентрации в крови.

Суточная доза метронидазола должна быть уменьшена до 50 %-одной трети и может применяться один раз в день.

Для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, изменение дозы не требуется, но эти пациенты должны контролироваться в отношении нежелательных реакций, связанных с метронидазолом.

Пожилые пациенты

Следует соблюдать осторожность при использовании лекарственного средства у пожилых пациентов, особенно в высоких дозах, хотя информация о необходимости коррекции дозы ограничена.

Способ применения

Медленная внутривенная инфузия со скоростью не более 5 мл/минуту в течение 20-60 минут.

Раствор метронидазола следует вводить внутривенно медленно только путем капельной инфузии, либо в виде непрерывной, либо прерывистой инфузии.

Не следует смешивать метронидазол с другими лекарственными средствами в одной инфузионной системе.

Если одновременно используется введение других внутривенных жидкостей, введение первичного раствора должно быть прекращено во время инфузии метронидазола.

Не применяйте оборудование, содержащее алюминий (например, иглы, канюли), которое может вступить в контакт с лекарственным раствором, из-за риска преципитации.

Известно, что раствор метронидазола несовместим с азтреонамом, цефамандола нафатом, цефокситином, пенициллином G (но этот список неполный).

Побочное действие

Тяжелые побочные эффекты чаще возникают при высоких дозах или длительном лечении.

Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота и нарушения вкуса. При длительном применении имеется риск развития невропатий.

Частота, тип и степень выраженности побочных эффектов у детей такие же, как у взрослых.

Нежелательные побочные реакции, зарегистрированные в результате клинических исследований и постмаркетингового фармаконадзора за метронидазолом, представлены в соответствии с системно-органными классами и частотой встречаемости.

Часто - $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто - $\geq 1/1,000$ $< 1/100$; редко - $\geq 1/10,000$ $< 1/1,000$; очень редко - $< 1/10,000$; частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Инфекции и инвазии:

Редко: суперинфекции *Candida* в области половых органов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: лейкопения и гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз и апластическая анемия.

Поэтому при длительном применении рекомендуются регулярные анализы крови.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: реакции гиперчувствительности легкой или средней степени тяжести, такие как зуд, крапивница, мультиформная эритема, ангионевротический отек и лекарственная лихорадка.

Редко: реакция Яриша-Герксхаймера.

Очень редко: тяжелые реакции острой системной гиперчувствительности: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Частота неизвестна: анорексия.

Психические нарушения:

Нечасто: психотические расстройства с паранойей и/или делирием, которые могут сопровождаться суицидальными мыслями или действиями; галлюцинации, состояния спутанности сознания, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница.

Во время терапии высокими дозами метронидазола и/или пролонгированной терапии - сенсорная невропатия (например, глухота, боль, ощущение покалывания в конечностях) и преходящие эпилептические припадки. В большинстве случаев невропатия исчезает после уменьшения дозы или прекращения лечения.

Очень редко: асептический менингит, энцефалопатия (например, спутанность сознания, лихорадка, головная боль, паралич, светочувствительность, двигательные расстройства, ригидность затылочных мышц) и подострый синдром поражения мозжечка (например, атаксия, дизартрия, нарушение походки, нистагм и тремор), обычно исчезают после уменьшения дозы или прекращения лечения (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: преходящие нарушения зрения, такие как помутнение зрения, диплопия, миопия, снижение остроты зрения, изменение цветового зрения.

Частота неизвестна: глазодвигательные нарушения, невропатия/неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны сердца:

Частота неизвестна: тахикардия, сердцебиения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Частота неизвестна: одышка.

Желудочно-кишечные нарушения:

Нечасто: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, глоссит, стоматит, горечь и сухость во рту, металлический привкус, тяжесть в желудке, боли в животе, изменение цвета или внешнего вида языка, нарушения вкуса.

Очень редко: может возникнуть тяжелая и постоянная диарея во время или после терапии, псевдомембранозный энтероколит (в большинстве случаев связан с *Clostridium difficile*), который может быть опасным для жизни (см. раздел «Меры предосторожности»).

Частота неизвестна: транзиторный панкреатит, исчезающий после отмены лекарственного средства.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза).

Очень редко: острое нарушение функции печени цитолитической (иногда желтушной), холестатической или смешанной природы, желтуха, которая исчезает после отмены лекарственного средства. Зарегистрированы отдельные случаи гепатоцеллюлярной недостаточности, при которых требовалась трансплантация печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: сыпь, покраснение кожи, фиксированная пигментная эритема, гипергидроз.

Очень редко: острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Нечасто: миалгия, артралгия, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: красно-коричневая моча (вызванная метаболитом метронидазола).

Редко: дизурия, цистит, недержание мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы:

Частота неизвестна: диспареуния.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: флебит, тромбофлебит.

Редко: чувство слабости, разбитости, отек лица, периферические отеки, боль в груди, озноб.

Известно, что у пациентов с болезнью Крона увеличена частота желудочно-кишечных и некоторых внекишечных раковых заболеваний. В частности было несколько сообщений в медицинской литературе о раке молочной железы и толстой кишки у пациентов с болезнью Крона, которые получали лечение метронидазолом в высоких дозах в течение длительных периодов времени. Причинно-следственная связь не была установлена. Метронидазол не показан для лечения болезни Крона.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных средств.

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, ему рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включая сообщения о неэффективности лекарственных средств. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности лекарственного средства.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к метронидазолу или другим нитроимидазольным производным и вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного средства (см. раздел «Состав»); органические поражения ЦНС; болезни крови; I триместр беременности, II и III триместры беременности – только по жизненным показаниям; кормящим матерям – по показаниям, с одновременным прекращением грудного вскармливания. Метронидазол не следует назначать больным с неврологическими расстройствами, дискразией крови, гипотериозом и гипoadрeнализмом.

Передозировка

Были зарегистрированы случаи введения однократной дозы до 12 г в попытках самоубийства и случайной передозировки.

Симптомы ограничивались тошнотой, рвотой, нейротоксическими эффектами, включая атаксию, спутанность сознания, дезориентацию, судороги и периферическую невропатию.

Противоядия при передозировке метронидазола не существует. В случае массивной передозировки лечение симптоматическое. При необходимости метронидазол и его метаболиты можно эффективно удалить с помощью гемодиализа.

Меры предосторожности

При лечении метронидазолом нельзя принимать алкогольные напитки, т.к. вследствие окисления этанола может происходить накопление альдегида. Пациентам следует рекомендовать не принимать алкоголь и лекарственные средства, содержащие пропиленгликоль, во время терапии метронидазолом и в течение 72 часов после из-за риска дисульфирамоподобного эффекта (покраснение, тошнота, рвота, тахикардия, головная боль, спазмы в животе).

При назначении лекарственного средства больным с нарушением функции печени следует проводить коррекцию режима дозирования из-за возможной кумуляции метронидазола в организме.

С осторожностью следует назначать лекарственное средство пациентам склонным к появлению отеков и больным, которые получают глюкокортикостероиды.

Следует избегать одновременного приема метронидазола и непрямых антикоагулянтов, а при необходимости их совместного назначения следует тщательно контролировать протромбиновое время и установить соответствующую дозу противосвертывающего средства.

Гиперчувствительность/тяжелые реакции со стороны кожи и подкожных тканей

Могут возникать и быть опасными для жизни аллергические реакции, включая анафилактический шок. В этом случае применение метронидазола следует прекратить и провести соответствующее лечение.

Возникновение в начале лечения генерализованной фебрильной эритемы, сопровождающейся пустулами, должно вызывать подозрение на острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП); это требует прекращения лечения и является противопоказанием для любого нового введения метронидазола отдельно или в комбинации.

Случаи серьезных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, генерализованный острый экзантематозный пустулез зарегистрированы на фоне применения метронидазола. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах, и следует проводить тщательный контроль состояния кожи.

Появление признаков или симптомов синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла (например, прогрессирующая сыпь, часто сопровождаемая пузырьками или поражениями слизистых оболочек) или ОГЭП (генерализованная фебрильная

эритема, сопровождающаяся пустулами) требует прекращения лечения и является противопоказанием к любому новому применению метронидазола.

Психические расстройства

Психотические реакции с возможным рискованным поведением для пациента могут возникнуть сразу после начала лечения, особенно в случае психических нарушений в анамнезе. В этом случае следует прекратить применение метронидазола, сообщить врачу, и незамедлительно принять необходимые терапевтические меры.

Гематологические нарушения

В случае наличия в анамнезе гематологических нарушений, лечения высокими дозами и/или длительного лечения рекомендуется проводить регулярные анализы крови, особенно контроль формулы лейкоцитов.

В случае лейкопении возможность продолжения лечения зависит от тяжести инфекции.

Во время лечения метронидазолом иногда встречаются лейкопения, гранулоцитопения и очень редко агранулоцитоз и тромбоцитоз. Поэтому рекомендуются регулярные проверки анализа крови при длительном лечении метронидазолом.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременное применение метронидазола и бусульфана или дисульфирама (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение перорального метронидазола связано с психотическими реакциями у больных алкоголизмом, которые одновременно использовали дисульфирам. Метронидазол не следует применять у пациентов, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель.

Взаимодействие с параклиническими исследованиями

Метронидазол может иммобилизовать трепонемы и, таким образом, привести к ложным результатам теста Нельсона.

Заболевания печени

Метронидазол в основном метаболизируется в результате окисления в печени. Тяжелая печеночная недостаточность может привести к существенному ухудшению клиренса метронидазола. У пациентов с печеночной энцефалопатией могут наблюдаться значительное накопление метронидазола, и высокие концентрации метронидазола в плазме крови, способствующие развитию симптомов энцефалопатии. Поэтому таким пациентам метронидазол следует вводить с осторожностью.

При тяжелом поражении печени и нарушениях кроветворения, таких как гранулоцитопения, метронидазол следует вводить только в том случае, если ожидаемая польза перевешивает потенциальные риски.

Зарегистрированы случаи тяжелой гепатотоксичности/острой печеночной недостаточности, включая случаи, приводившие к летальному исходу с очень быстрым наступлением после начала лечения у больных с синдромом Коккейна на фоне применения лекарственных средств, содержащих метронидазол для

системного применения. В этой группе метронидазол следует применять после тщательной оценки риска и пользы, и только если нет альтернативного лечения. Печеночные функциональные пробы должны выполняться непосредственно до, во время и после лечения, пока функция печени не будет в нормальных пределах или не восстановится до начальных значений. Если во время лечения печеночные пробы заметно повышаются, лекарственное средство следует отменить.

Рекомендуется информировать пациентов с синдромом Коккейна немедленно прекратить применение метронидазола и сообщать своим врачам о любых признаках потенциального повреждения печени, таких как боль в животе, тошнота, изменение цвета мочи, стула или желтуха.

При почечной недостаточности период полувыведения метронидазола остается неизменным, следовательно, снижение дозы метронидазола не требуется. Однако у этих пациентов могут накапливаться метаболиты метронидазола. Клиническое значение этого в настоящее время не известно.

Тяжелая постоянная диарея, возникающая во время лечения метронидазолом или возникновение ее в последующие недели после прекращения терапии, может быть связана с псевдомембранозным энтероколитом (в большинстве случаев с *Clostridium difficile*), который может быть опасен для жизни. В этом случае лечение метронидазолом должно быть немедленно прекращено и назначено соответствующее лечение. Не следует применять лекарственные средства, которые подавляют перистальтику кишечника.

Заболевания ЦНС

При применении метронидазола более 10 дней рекомендуется регулярный клинический и лабораторный мониторинг (особенно лейкоцитов). Пациенты должны быть обследованы на побочные реакции, такие как периферическая или центральная нейропатия (например, парестезии конечностей, атаксия, дизартрия, головокружение, судорожные эпилептические припадки). При использовании метронидазола были зарегистрированы случаи асептического менингита. Наблюдаемые поражения чаще всего локализуются в мозжечке (особенно в зубчатом ядре) и в мозолистом теле. Сообщалось об исключительных случаях фатального поражения центральной нервной системы.

В случае асептического менингита на фоне применения метронидазола, повторное введение нежелательно или должно быть предметом оценки риска и пользы в случае серьезной инфекции.

Метронидазол следует с осторожностью применять у пациентов с активным хроническим или тяжелым заболеванием периферической и центральной нервной системы в связи с риском развития неврологических осложнений. Симптомы могут возникнуть через несколько часов после использования лекарственного средства, в течение лечения либо после его прекращения. Появление аномальных неврологических симптомов требует скорейшей оценки соотношения польза / риск для определения возможности продолжения терапии. Симптомы со стороны ЦНС, как правило, обратимы в течение от нескольких дней до нескольких недель после прекращения применения метронидазола.

Во время лечения метронидазолом раствором для инъекций могут появиться симптомы кандидозной инфекции.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, метронидазол и метаболиты эффективно удаляются в течение восьмичасового периода диализа. Метронидазол следует повторно вводить сразу после гемодиализа.

Пациенты должны быть предупреждены, что при применении метронидазола может потемнеть моча.

Из-за недостаточных данных относительно риска мутагенности у человека решение о назначении длительного применения метронидазола должно быть тщательно взвешено.

Дополнительная информация о некоторых вспомогательных веществах

В 100 мл раствора метронидазола содержится 13,27 ммоль (305,21 мг) натрия. Данное количество натрия эквивалентно 15,26 % от максимального ежедневного потребления 2 г натрия для взрослых, рекомендованного ВОЗ.

Это нужно учитывать при применении данного лекарственного средства пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете или принимающим кортикостероиды, пациентам предрасположенным к отекам, что приводит к ложно уменьшенным значениям.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, совместное применение с которыми противопоказано

Алкоголь

При совместном применении возможен антабусный эффект (жар, покраснение, рвота, тахикардия). Избегайте употребления алкогольных напитков и лекарственных средств, содержащих алкоголь. Примите во внимание период полного выведения лекарственных средств, учитывая период их полувыведения, прежде чем принимать алкогольные напитки или содержащие алкоголь лекарственные средства.

Бусульфан

С бусульфаном в больших дозах: возможно удвоение концентрации бусульфана при совместном применении с метронидазолом, которое может привести к повышенному риску серьезной токсичности бусульфана, такой как синдром синусоидальной обструкции, желудочно-кишечный мукозит и вено-окклюзионная болезнь печени. Метронидазол не следует применять одновременно с бусульфаном, если только польза не перевешивает риск. Если нет доступных терапевтических альтернатив метронидазолу, и применение бусульфана необходимо с медицинской точки зрения, рекомендуется частый мониторинг концентрации бусульфана в плазме крови и соответствующая коррекция дозы бусульфана.

Дисульфирам

Риск эпизодов острого психоза или спутанности сознания; обратимы, когда совместное применение с метронидазолом прекращается.

Не следует применять метронидазол для лечения пациентов, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель.

Лекарственные средства, совместное применение с которыми требует соблюдения осторожности

Лекарственные средства, которые усиливают активность энзимов CYP450 в печени

Возможно уменьшение концентрации метронидазола в плазме за счет увеличения метаболизма в печени индуктором ферментов.

Одновременное введение лекарств, индуцирующих микросомальную активность ферментов печени, таких как фенитоин или фенobarбитал, может ускорить элиминацию метронидазола и поэтому уменьшить его эффективность.

Рекомендуется клиническое наблюдение и возможная корректировка дозы метронидазола во время лечения индуктором и после отмены.

Лекарственные средства, которые ингибируют ферменты CYP450

Одновременное применение лекарственных средств, снижающих активность микросомальных ферментов печени, такие как циметидин, может уменьшить метаболизм и плазменный клиренс метронидазола, приводя к увеличению концентрации в сыворотке и токсичности метронидазола.

Субстраты цитохрома P450 3A4 (CYP3A4)

Одновременное применение метронидазола и субстратов CYP3A4 (например, амиодарон, такролимус, циклоспорин, карбамазепин, фенитоин и хинидин) могут увеличить уровни соответствующего CYP3A4-субстрата в плазме крови. Рекомендуется мониторинг концентрации субстратов CYP3A4 в плазме, креатинина - при совместном применении метронидазола и циклоспорина, такролимуса. Расширение интервала QT и torsade de pointes были связаны с совместным применением метронидазола и амиодарона. Рекомендуется регулярный контроль ЭКГ. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, как только они замечают признаки torsades de pointes, такие как сонливость, сердцебиение или обморок.

Рифампицин

Уменьшение концентрации метронидазола в плазме путем увеличения его печеночного метаболизма при совместном применении с рифампицином.

Рекомендуется клиническое наблюдение и возможная корректировка дозы метронидазола во время и после прекращения применения рифампицина.

Литий

Увеличение концентрации лития, которая может достигать токсических значений с признаками передозировки лития. Есть доказательства того, что возможно повреждение почек при сопутствующем применении лития. Поэтому перед назначением метронидазола литий следует отменить или уменьшить его дозу.

Рекомендуется строгий мониторинг концентрации лития, креатинина и электролитов в крови и возможная коррекция дозы лития.

Векуроний (недеполяризующий кураремиметик): метронидазол может потенцировать эффекты векурония.

Лекарственные средства, взаимодействие с которыми следует принимать во внимание при совместном применении

Фторурацил (с экстраполяцией - тегафур и капецитабин)

Повышенная токсичность фторурацила за счет уменьшения его клиренса.

Холестирамин: может задерживать или уменьшать абсорбцию метронидазола.

Микофенолата мофетил

Такие вещества, как антибиотики, которые изменяют желудочно-кишечную флору, могут изменять биодоступность при пероральном приеме лекарственных средств микофеноловой кислоты. Рекомендуется клинический мониторинг и лабораторный контроль в отношении снижения иммуносупрессивного эффекта микофеноловой кислоты при одновременном лечении с антиинфекционными лекарственными средствами.

Другие антибиотики

Имеются данные об умеренных эквиотических (синергетических) реакциях метронидазола с такими антибиотиками, как тетрациклин, спирамицин, клиндамицин, ацилуридо-пенициллин и рифампицин.

Налидиксовая кислота и метронидазол проявляют явный синергетический эффект.

Об антагонистических эффектах не известно. В исследованиях на животных не выявлено антагонизма между метронидазолом и новобиоцином, цефалексином, хлорамфениколом, рифампицином, налидиксовой кислотой, котримоксазолом.

Частные проблемы дисбаланса МНО:

Сообщалось о случаях повышенной активности пероральных антикоагулянтов (варфарин и другие пероральные антикоагулянты, производные кумарина) и риске кровоизлияний у пациентов, получавших антибиотики. Инфекционный или воспалительный контекст, возраст и общее состояние пациента являются факторами риска. В этих обстоятельствах трудно различить роль инфекционной патологии и лечения ее при возникновении дисбаланса МНО. Тем не менее, некоторые классы антибиотиков принимают в этом более активное участие: они включают фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, котримаксазол и некоторые цефалоспорины.

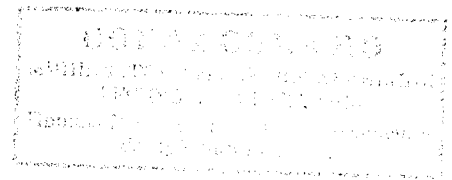
Рекомендуется чаще контролировать протромбиновое время и МНО. Доза пероральных антикоагулянтов должна быть скорректирована во время лечения метронидазолом и в течение 8 дней после отмены.

Влияние на лабораторные исследования:

Метронидазол может иммобилизовать трепонему и, следовательно, привести к ложноположительным результатам теста Нельсона.

Метронидазол может вмешиваться в определения некоторых биохимических показателей в сыворотке крови, таких как аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), триглицериды и гексокиназа глюкозы.

Метронидазол вызывает увеличение поглощения ультрафиолета при 340 нм, что приводит к ложному уменьшенным значениям.



Беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не показали какого-либо тератогенного эффекта. В отсутствие тератогенных эффектов у животных врожденные аномалии у человека не ожидаются. Однако неограниченное применение нитроимидазолов у матери может быть связано с канцерогенным или мутагенным риском для плода или новорожденного ребенка. Поэтому метронидазол абсолютно противопоказан в первом триместре беременности и его не следует назначать во время беременности, если только нет явной необходимости.

Лактация

Поскольку метронидазол попадает в грудное молоко, избегайте применения этого лекарственного средства во время кормления грудью. Из-за потенциала онкогенности, установленного для метронидазола, в исследованиях у мышей и крыс, грудное вскармливание следует прекратить во время лечения метронидазолом или прекратить применение лекарственного средства, учитывая важность лечения для матери и грудного вскармливания для ребенка.

Даже после окончания лечения из-за длительного периода полувыведения метронидазола не следует кормить грудью, по крайней мере, еще 2-3 дня.

Влияние на фертильность

Отсутствуют клинические данные, касающиеся влияния метронидазола на фертильность. Исследования на животных продемонстрировали неблагоприятное воздействие на мужскую репродуктивную систему, которое полностью или частично обратимо после отмены лечения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

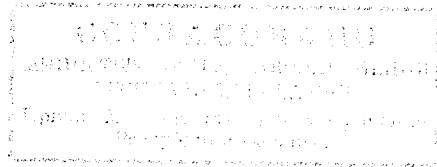
Хотя условия введения лекарственного средства не очень совместимы с управлением транспортными средствами и работой с механизмами, пациенты должны быть предупреждены о потенциальном риске головокружения, спутанности сознания, галлюцинаций, судорог или нарушений зрения и им следует рекомендовать, чтобы они не управляли транспортными средствами и не работали с другими механизмами, если наблюдаются такие нарушения.

Условия хранения и срок годности. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска. Для стационаров: 28 бутылок вместе с 1-2 инструкциями по медицинскому применению в ящике из картона.

Для розничной торговли: в упаковке № 1 вместе с инструкцией по медицинскому применению, по рецепту врача.



Упаковка

По 100 мл в полиэтиленовые бутылки «Bottlepack» по технологии «формование-наполнение-герметизация». Бутылка вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Для стационаров: 28 бутылок вместе с 1-2 инструкциями по медицинскому применению в ящике из картона.

Информация о производителе

Произведено ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов»;

222603 пос. Альба, ул. Заводская, 1;

Несвижский район, Минская область;

Республика Беларусь.